

SVEUČILIŠTE U SPLITU

Podružnica

SVEUČILIŠNI ODJEL ZDRAVSTVENIH STUDIJA

PREDDIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ

PRIMALJSTVO

**Jelena Drpić-Šušula**

**RH-IMUNIZACIJA**

**Završni rad**

Split, 2014.

SVEUČILIŠTE U SPLITU

Podružnica

SVEUČILIŠNI ODJEL ZDRAVSTVENIH STUDIJA

PREDDIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ

PRIMALJSTVO

**Jelena Drpić-Šušula**

**RH-IMUNIZACIJA**

**Završni rad**

Mentor:

**doc. dr. sc. Marko Vulić, dr. med.**

Split, rujan, 2014.

|   |           |
|---|-----------|
| <b>1. UVOD.....</b>   | <b>1</b>  |
| 1.1. Krvne grupe i Rh faktor .....  | 2         |
| 1.2. Patofiziologija Rh-imunizacija.....                                    | 3         |
| 1.2.1. Određivanje očevog i fetalnog RhD statusa.....                       | 7         |
| 1.2.2. Učestalost .....   | 9         |
| 1.2.3. Prevencija.....  | 9         |
| 1.3. Dijagnostika imunizacija.....  | 12        |
| 1.4. Antenatalno testiranje .....   | 14        |
| 1.4.1. Postupak kod pozitivnog nalaza antigena u majčinoj cirkulaciji ..... | 15        |
| 1.4.1.1. Amniocenteza.....  | 16        |
| 1.4.1.2. Kordocenteza.....  | 17        |
| 1.4.1.3. Dopler metoda .....  | 18        |
| 1.4.1.4. Neonatalna dijagnostika .....                                      | 20        |
| 1.5. Liječenje .....  | 21        |
| 1.5.1. Intraperitonealna transfuzija.....                                   | 21        |
| 1.5.2. Intrauterina intravaskularna transfuzija (IUIVT) .....               | 22        |
| 1.5.3. Liječenje novorođenčeta .....  | 25        |
| 1.5.3.1. Fototerapija .....   | 25        |
| 1.5.3.2. Eksangvinotransfuzija.....   | 26        |
| <b>2. CILJ .....</b>  | <b>27</b> |
| <b>3. RASPRAVA .....</b>  | <b>28</b> |
| <b>4. ZAKLJUČAK.....</b>  | <b>31</b> |
| <b>5. SAŽETAK.....</b>  | <b>32</b> |
| <b>6. SUMMARY.....</b>  | <b>33</b> |
| <b>7. LITERATURA.....</b>   | <b>34</b> |
| <b>8. ŽIVOTOPIS .....</b>   | <b>36</b> |

## 1. UVOD

Rizični čimbenici koji izazivaju komplikacije u trudnoći mogu postojati prije ili se pojaviti tijekom same trudnoće kako od strane majke, tako i od ploda (1).

Početkom prošlog stoljeća Rh-imunizacija bila je jedan od vodećih uzroka perinatalnog mortaliteta, a danas se u kliničkoj praksi rijetko susreće zbog primjene profilakse anti D imunoglobulina. Učestalost je smanjena do dva na 1000 živorođene djece. Uz smanjenje učestalosti bolesti dolazi do pada perinatalnog morbiditeta i mortaliteta zbog novih metoda dijagnostike i terapije te mjera prevencije (2).

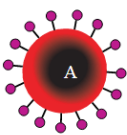
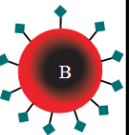
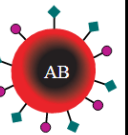
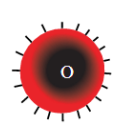


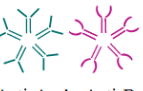



Rh senzibilizacija komplikacija je trudnoće i podrazumijeva pojavu protutijela u krvi Rh negativne trudnice koja nosi Rh pozitivan plod. Protutijela prelaze placentalnu barijeru i vezuju se za fetalne eritrocite te izazivaju njihovo raspadanje i razaranje (hemoliza fetalnih eritrocita). Raspadanje fetalnih eritrocita izaziva fetalnu anemiju i porast bilirubina u fetalnoj krvi. Kod izrazite anemije nagomilava se tkivna tekućina u organima i pod kožom fetusa, što se označuje pojmom fetalni hidrops. Bilirubin iz raspadnutih eritrocita može se taložiti u dubokim jezgrama mozga i izazvati njihovo teško oštećenje (3).

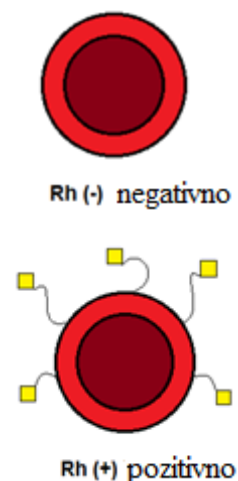
Još tijekom trudnoće 0,05 ml fetalnih eritrocita dolaze u majčinu krv. Daleko veći kontakt između fetalnih eritrocita i majčine krvi dešava se tijekom porođaja. Majčin imunološki sustav pri susretu s fetalnim eritrocitima reagira stvaranjem protutijela protiv onih antigena na fetalnim eritrocitima koje majka ne posjeduje (3). Jasno je da Rh nepodudarnost nastaje samo ukoliko se antigeni na fetalnim eritrocitima razlikuju od onih prisutnih na majčinim eritrocitima.

## 1.1. Krvne grupe i Rh faktor

Ljudska krv podijeljena je u krvne grupe na osnovu prisutnosti ili odsutnosti određenih molekula (aglutinogena) na površini crvenih krvnih stanica (eritrocita). Danas je poznato 30 različitih sustava krvnih grupa. Krvna grupa je jedna od nasljednih karakteristika ovisi podjednako o majci i ocu. Kad je riječ o transfuziji krvi, najvažniji sustavi krvnih grupa su ABO i Rh sustav (4).

Rh sustav definira 50-ak antigena, od kojih je najvažniji D antigen budući da on najčešće dovodi do reakcije imunološkog sustava i posljedičnog eritrocita. Osoba može biti Rh(D) pozitivna ili negativna ovisno da li je na površini eritrocita prisutan Rh(D) antigen ili ne. Osoba koja nema spomenuti antigen, ukoliko dođe do kontakta sa krvi koja je Rh(D) pozitivna, dolazi do formiranja anti-Rh(D) protutijela (4). Novonastala anti-Rh(D) protutijela „napadaju“ Rh(D) pozitivne eritrocite fetusa. Rh faktor, kao i krvne grupe ABO sustava, nasljeđuju se od roditelja. Ukoliko su oba roditelja Rh negativna i dijete će biti Rh negativno. Međutim, ukoliko je jedan od roditelja Rh pozitivan, vjerojatnost da će dijete biti Rh pozitivno je 50% (4).

|                          | Grupa A  | Grupa B  | Grupa AB  | Grupa 0  |
|--------------------------|--|--|---|--|
| Eritrociti               |               |               |                    |                     |
| Protutijela u plazmi     | <br>Anti-B    | <br>Anti-A    | Nema  | <br>Anti-A i Anti-B |
| Antigeni na eritrocitima | <br>A antigen | <br>B antigen | <br>A i B antigeni | Nema   |



**Slika 1-1.** ABO i Rh sustav krvnih grupa

## 1.2. Patofiziologija Rh-imunizacija

Razlikuje se nekoliko sustava antigena u kojima može doći do imunizacije majke. To su Rh sustav, ABO sustav i rjeđe Kell, J, K, Fya te mnogi drugi. Sam Rh sustav karakteriziraju antigeni C, c, D, d, E, e. Tako su moguće kombinacije CC, cc, Cc, DD, dd, Dd i EE, ee i Ee. Osobe koje imaju D antigen u kombinaciji DD ili Dd na eritrocitima označene su kao Rh pozitivne. Učestalost Rh pozitivnih osoba u općoj populaciji iznosi 82%. Nasuprot ovome, osoba je Rh negativna ukoliko ima prisutna oba d antigena. Rh inkompatibilnost nastaje samo u slučaju kada je majka Rh negativna (dd kombinacija), a fetus Rh pozitivan (DD ili Dd kombinacija) (5).

Iako su protutijela protiv antigena D najčešći uzrok hemolitičke bolesti fetusa i novorođenčeta postoji mnogo drugih protutijela (6). Za razvoj HBFN najznačajnije je anti-D antitijelo zato što je D antigen iz Rh sustava najjači eritrocitni imunogen (7). Rh-senzibilizacija je proces pri kojem dolazi do stvaranja protutijela – imunoglobulina (IgM i IgG) kao imunosnog odgovora na senzibilizaciju majke stranim površinskim antigenima eritrocita fetusa. Imunizacija najčešće nastupa zbog transfuzije krvi ili fetomaternalnog krvarenja (8). Prije prve trudnoće Rh-negativne majke nemaju protutijela protiv Rh(D) antigena - nisu još senzibilizirane. Zbog toga u tijeku prve trudnoće fetus ne obolijeva od hemolitičke bolesti, ali krajem prve trudnoće i tijekom samog poroda prelazi određena količina eritrocita (dostatno je 0.05 do 0.1 mL) u cirkulaciju majke što je dovoljno da majčin organizam reagira stvaranjem anti-D tijela protiv stranih stanica. Time majka postaje senzibilizirana (8).

Uzroci Rh-senzibilizacije mogu biti:

- 🔥 Transfuzije krvi
- 🔥 Fetomaternalno krvarenje
  - za vrijeme trudnoće
  - intrapartalno
- 🔥 Prekid trudnoće
  - namjerni
  - spontani
- 🔥 Ektopična trudnoća

- 🔥 Prijevremeno odljuštenje normalno nasjele posteljice
- 🔥 Trauma trbuha
- 🔥 Invazivni zahvati tijekom trudnoće
  - amniocenteza
  - biopsija korionskih resica
  - kordocenteza
  - vanjski okret pri prezentaciji zatkom
- 🔥 Ljuštenje posteljice nakon porođaja

Imunosni odgovor je brz. Zbog stvaranja imunoglobulina IgM koji ne prelazi fetoplacentarnu barijeru problem u prvoj trudnoći većinom ne postoji. Ukoliko se nakon bilo kojeg postupka gdje postoji mogućnost miješanja krvi majke i ploda nisu primijenile mjere prevencije, dolazi do senzibilizacije imunološkog sustava majke i posljedično razvoja hemolitičke bolesti fetusa i/ili novorođenčeta – HBFN (2).

Primarni imunosni očituje se nakon 6 tjedana do 12 mjeseci. Kad ponovno dođe do izloženosti RhD antigenu, memorijski B limfociti započinju stvaranje IgG protutijela koja prolaze fetoplacentarnu barijeru te dolazi do aglutinacije i agregacije fetalnih eritrocita te do njihove razgradnje. Kod ponovne trudnoće, Rh-antigeni pojavljuju se već u 30. danu trudnoće te postojeći IgG u cirkulaciji majke može prijeći placentnu barijeru i vezati se za eritrocite fetusa. Anemija se razvija postepeno tijekom nekoliko mjeseci (2,9).

U trudnoći srednja vrijednost hemoglobina ploda raste od 100 g/L u 16. tjednu na 150 g/L u 40. tjednu uz standardnu devijaciju od 12 g/L. Sniženje za 2 – 4 SD upućuje na umjerenu, a više od 4 SD na tešku anemiju ploda. Kao odgovor na anemiju, kod fetusa se pokreće kompenzatorni mehanizam pri kojem dolazi do pojačane eritropoeze. Ti mehanizmi traju kratko i s vremenom se anemija pogoršava. Pogoršanjem anemije dolazi do razvoja metaboličkih problema kao što su acidemija i hiperlaktemija. Razina laktata se povećava u umbilikalnoj veni te dolazi do fetalnog hidropsa, a posljedično i do smrti ploda (2).

Hemolitička bolest fetusa i/ili novorođenčeta nastaje zbog razgradnje fetalnih eritrocita izloženih majčinskim IgG eritrocitnim protutijelima i razlikuju se u obliku i težini bolesti. Stupanj oštećenja fetusa hemolitičkom bolešću vrlo je različit. Najblaži je

oblik novorođenačka anemija zbog hemolitičke bolesti, teži oblik protječe klinički kao ikterus gravis, a najteži oblik oštećenja očituje se kliničkom slikom fetalnog hidropsa (9)

Stupanj anemije može se prikazati samo kroz fetalnu hiperbilirubinemiju i žuticu, a u težim slučajevima bolest dovodi do ekstramedularne hematopoeze i nastanka fetalnih eritrocita iz retikuloendotelnog sustava (9). Kao posljedica toga, mehanizam nastanka hidropsa može se podijeliti u tri stadija:

- 🔥 Anemija
- 🔥 Hepatosplenomegalija
- 🔥 Poremećaj u radu srca zbog izrazite anemije i hipoksemije (9)

Ako hemoliza i anemija ne rezultiraju hidropsom, bolest svejedno može biti ozbiljna. Kod 25% fetusa zahvaćenih hemolizom tek se poslije porođaja razvija slika hiperbilirubinemije s opasnošću od bilirubinske encefalopatije i s trajnim posljedicama za razvoj mozga. Novorođenče sa slikom hiperbilirubinemije neposredno pri rođenju ne mora još pokazivati znakove bolesti, ali se već u prvim satima života javlja žutica koja se brzo pojačava. Koncentracija bilirubina u serumu brzo raste do preko 340  $\mu\text{mol/L}$ , dosežući i koncentracije preko 680  $\mu\text{mol/L}$ . Slezena i jetra su gotovo uvijek povećane, prvenstveno zbog žarišta ekstramedularne hematopoeze koja se u njima razvija još u fetalno doba. U perifernoj krvi postoji umjerena do teža anemija, retikulocitoza i eritroblastemija. Trećega do petoga dana života javljaju se znakovi bilirubinske encefalopatije kao što su somnolencija, hipotonija mišića na koju se nadovezuje opistotonus, mišićni hipertonus, krikovi, napada toničko-kloničkih grčeva te centralno zatajenje disanja zbog prodora bilirubina u bazalne ganglije mozga, a može uzrokovati i gluhoću te mentalnu retardaciju (9,10).

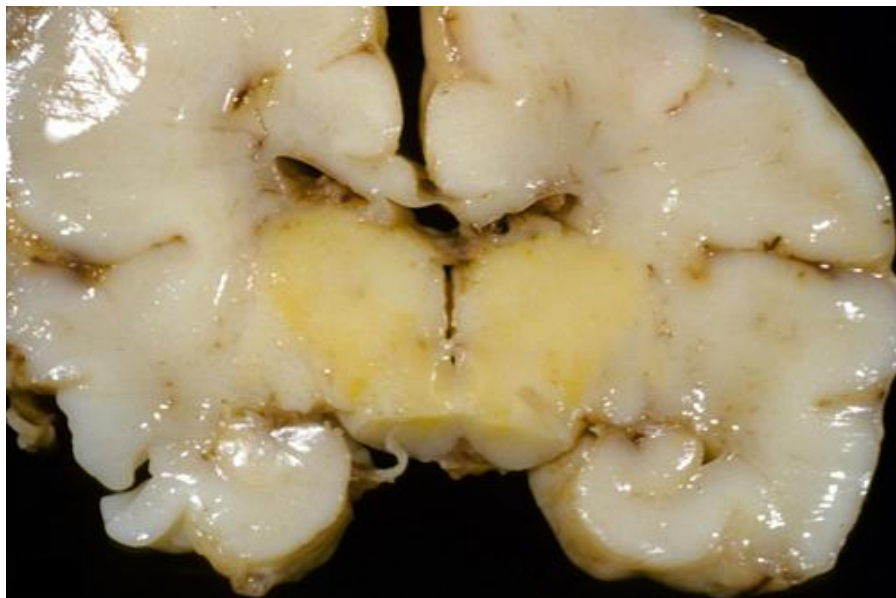


**Slika 1-2.** Hiperbilirubinemija





**Slika 1-3.** Novorođenačka žutica i kernikterus

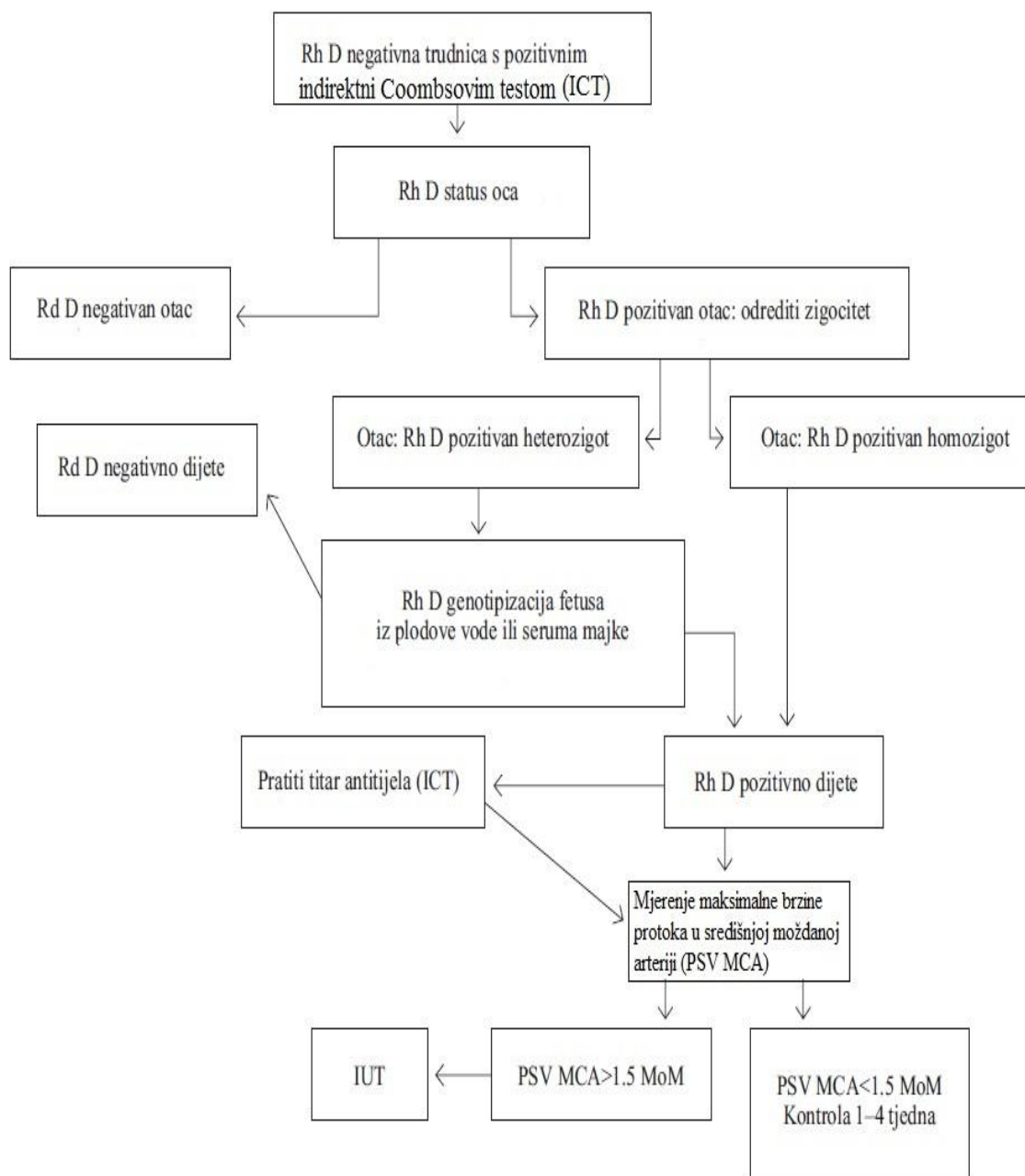


**Slika 1-4.** Prolaz bilirubina kroz moždanu barijeru

### 1.2.1. Određivanje očevog i fetalnog RhD statusa

Kod određivanja očeva RhD statusa treba provjeriti podatak o očinstvu. Ukoliko je taj podatak pouzdan i ako je otac RhD negativan, dalje kontrole nisu potrebne jer će dijete biti RhD negativno. Ako je otac RhD pozitivan treba odrediti očev zigocitet jer postoji 50% vjerojatnost da je otac RhD pozitivni homozigot odnosno 50% RhD pozitivni heterozigot. Očev zigocitet tradicionalno se određuje serološkom metodom, a u novije vrijeme metodom lančane reakcije polimerazom – PCR metodom (eng. Polymerase Chain Reaction). Kod izračuna vjerojatnosti očeva zigociteta serološkom metodom transfuziolog koristi gotove empirijske tablice, podatke o očevim Rh C/c i E/e antigenima, Rh statusu njegove prethodno rođene djece i podatak o rasnoj pripadnosti oca. Serološkom metodom se postavlja dijagnoza očeva RhD fenotipa, a točnost ove metode doseže do 97% (11).

PCR metodom se dijagnosticira očev RhD genotip, a točnost u određivanju zigociteta na ovaj način je praktički 100%. Ako je otac RhD pozitivni homozigot, potreban je daljnji nadzor jer će dijete biti RhD pozitivno. U slučaju da je otac RhD pozitivni heterozigot treba odrediti RhD status fetusa jer postoje 50% šansi da je fetus Rh negativan. Unatrag nekoliko godina u Hrvatskoj se dijagnoza postavlja PCR analizom fetalne DNA iz plodove vode dobivene amniocentezom. Ukoliko se ne postavi pravovremena dijagnoza RhD negativnog fetusa, posljedice su suvišni dijagnostički postupci i kontrole te nepotrebne frustracije za trudnicu. U zapadnim zemljama koristi se neinvazivna metoda određivanja fetalnog RhD statusa izravno iz majčine plazme. Metoda se temelji na izolaciji, umnažanju i analizi fetalne izvanstanične DNA PCR metodom. Na ovaj način moguće je odrediti fetalni RhD genotip već od prvog tromjesečja, a točnost metode iznosi 100%. Osim neinvazivnog određivanja fetalnog RhD genotipa ova metoda omogućuje i ciljanu profilaksu Rh imunizacije (11).



**Slika 1-5.** Dijagnostički postupak za Rh imunizaciju  
 Mišković B., Laušin I.: Dijagnostika i liječenje Rh imunizacije. *Gynaecol Perinatol* 2012;21(4):146–153.

### 1.2.2. Učestalost

U našoj populaciji oko 15% žena je Rh D-negativno. Taj broj varira ovisno o rasi. Rh-imunizacija bila je jedan od vodećih uzroka perinatalnog mortaliteta u prošlom stoljeću. Uvođenjem profilaktične terapije imunoglobulinima radi prevencije bolesti i uvođenjem intravaskularne i intraperitonealne transfuzije, mortalitet je smanjen i do 100 puta tako da danas iznosi oko 1-6/1000 (9).

U oko 17% Rh D-negativnih žena koje nakon porođaja ne dobiju odgovarajuću profilaksu razvit će se senzibilizacija. U rijetkim slučajevima Rh-senzibilizacija može se razviti i u trudnica, tj. roditelja koje su dobile profilaksu, ali u kojih je profilaksa bila nedostatna radi povećanog obujma fetomaternalne transfuzije. To se može prepoznati Kleihauer –Betkeovim testom kojim se može odrediti obujam fetomaternalne transfuzije te po potrebi ordinirati dodatna količina anti-D-imunoglobulina (9). Test bi se trebao provesti do 2 sata iza porođaja. Klinička stanja koja uzrokuju veće fetomaternalno krvarenje su:

- 🔥 Komplikirani porođaj, uključujući carski rez
- 🔥 Ručno ljuštenje posteljice
- 🔥 Mrtvorodeno dijete
- 🔥 Trauma abdomena u trećem tromjesečju
- 🔥 Blizanačka trudnoća i porođaj
- 🔥 Neobjašnjeni fetalni hidrops

Budući da se u Hrvatskoj daju velike doze anti-D imunoglobulina (300μg), ne provodi se takvo testiranje (8,9).

### 1.2.3. Prevencija

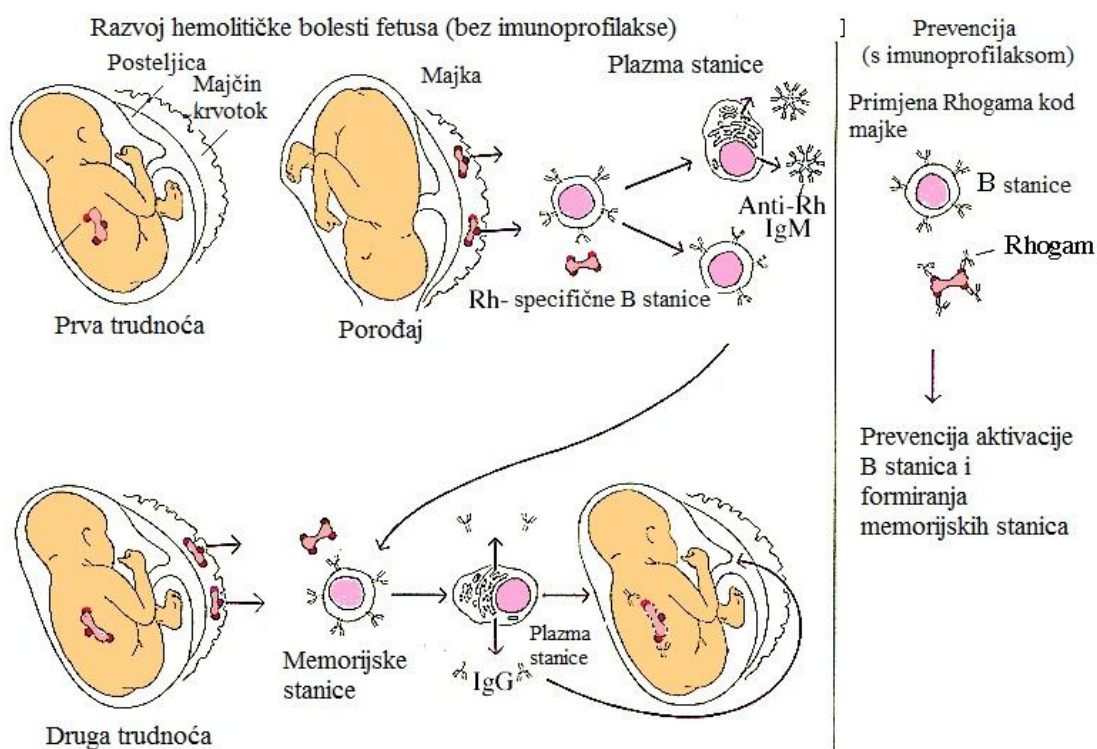
Za najčešći oblik Rh-imunizacije uzrokovan anti-D-protutijelima postoji odgovarajuća profilaksa. Prevencija se sastoji u određivanju indirektnog Coombsovog testa i primjeni anti D imunoglobulina kod Rh negativnih majki nakon porođaja, pobačaja, ektopične trudnoće, traume trbuha, invazivnih zahvata i sl. te je njena primjena postala najbitniji postupak u smanjenju pojavnosti Rh-imunizacije majke i rizika razvoja hemolitičke bolesti fetusa i novorođenčeta (8). Organizirana

imunoprofilaksa započeta je 60-ih godina prošlog stoljeća te je postigla izuzetne rezultate. Anti-D-imunoglobulini koji se rabe u profilaksi dobivaju se iz plazme. Nakon davanja injekcije vrlo se brzo postižu maksimalne vrijednosti u plazmi te se ona zadržava i do 3 mjeseca. Ako se anti-D-imunoglobulini daju za vrijeme trudnoće oni prelaze placentnu barijeru te se vežu za fetalne eritrocite i sprječavaju njihovu hemolizu (9).

Preporuke imunoprofilakse u svrhu prevencije Rh imunizacije objavljene od strane *Royal College of Obstetricians and Gynaecologist* Ujedinjenog Kraljevstva te *Council of the Society of Obstetricians and Gynaecologist of Canada* su (2):

- 🔥 Ukoliko RhD negativna majka rodi RhD pozitivno dijete, treba u roku od 72 sata dobiti 300 µg anti-D-imunoglobulina. Veće su doze potrebne u slučajevima opsežnijeg feto-maternalnog krvarenja.
- 🔥 Ukoliko nije ordinirana adekvatna profilaksa, a bila je indicirana, ima smisla dati istu dozu anti-D-imunoglobulina i do 28 dana od potencijalno senzibilizirajućeg incidenta.
- 🔥 Ako je majka RhD negativna te nosi dokazano RhD pozitivno dijete ili je krvna grupa djeteta nepoznata, u cilju profilakse majci se u 28. tjednu trudnoće daje 300 µg anti-D-imunoglobulina.
- 🔥 Svim trudnicama (i RhD negativnim i pozitivnim) potrebno je, pri prvom posjetu liječniku kao i u 28. tjednu trudnoće, učiniti probir za aloantitijela u vidu indirektnog antiglobulinskog testa.
- 🔥 U svim slučajevima kada je otac djeteta poznat, potrebno je ukoliko je majka djeteta RhD negativna, odrediti i Rh faktor oca, kako bi se izbjeglo nepotrebno davanje anti-S-imunoglobulina tijekom trudnoće.
- 🔥 Trudnice sa »slabim D« – RhD pozitivne ne trebaju dobivati anti-D-imunoglobulin
- 🔥 Nakon pobačaja prije 12. tjedna trudnoće potrebno je nesenzibiliziranim RhD negativnim ženama ordinirati anti-D-imunoglobulin u minimalnoj dozi od 120 µg, a ukoliko je do pobačaja došlo nakon 12. tjedna trudnoće, dozu anti-D imunoglobulina valja povisiti na 300 µg.

- 🔥 U slučaju izvanmaterične trudnoće RhD negativne majke do 12. tjedna treba dati anti-D-imunoglobulin u dozi od 120  $\mu\text{g}$ , a ako je trajanje trudnoće duže od 12. tjedana, u dozi od 300  $\mu\text{g}$ .
- 🔥 Anti-D-imunoglobulin treba dati svakoj nesenibiliziranoj RhD negativnoj ženi kod molarne trudnoće.
- 🔥 Kod invazivne dijagnostike (amniocenteza, kordocenteza i sl.), potrebno je svakoj nesenibiliziranoj Rh-D negativnoj trudnici dati anti-D-imunoglobulin u dozi od 300  $\mu\text{g}$ . Kod biopsije korionskih resica prije 12. tjedna trudnoće daje se anti-D-imunoglobulin u dozi od 120  $\mu\text{g}$ , a ukoliko je zahvat izveden nakon 12. tjedna, dozu je potrebno povisiti na 300  $\mu\text{g}$ .
- 🔥 Kod abrupcije, krvarenja zbog placente previje ili traume trbuha, potrebno je kvantificirati feto-maternalno krvarenje kako bi se korigirala doza anti-D-imunoglobulina. Za svakih 0.5 mL fetalnih eritrocita potrebno je dati dodatnih 10  $\mu\text{g}$  anti-D imunoglobulina.



**Slika 1-6.** Prijelaz IgG kroz placentnu barijeru i djelovanje anti-D-imunoglobulina

### 1.3. Dijagnostika imunizacija

Dijagnostika imunizacije zasniva se na određivanju prisutnosti protutijela i njihovog titra u serumu trudnice. Vrijednost titra se određuje različitim testovima, a izražava se kao najveći stupanj razrjeđenja s pozitivnom aglutinacijskom reakcijom. Za određivanje nazočnosti i koncentracije IgG antitijela u kliničkoj praksi najčešće se koristi humani indirektni antiglobulinski test poznat kao Indirektni Coombsov test (ICT). Slani i albuminski test su manje pouzdani i koriste se sporadično. Prvim se određuju nazočnost i koncentracija IgM antitijela, a drugim nazočnost i koncentracija IgM i IgG antitijela (11). Titar ICT za fetalnu anemiju razlikuje se i ovisno o laboratoriju može varirati od 1:8 do 1:32. U Hrvatskoj se kao granični titar za prvu imunizaciju uglavnom rabi vrijednost od 1:32, a rjeđe 1:16. Kod prve imunizacije se preporuča određivanje ICT jedan put mjesečno do 24 ili 28 tjedna, a poslije toga svakih 14 dana (11).

Pravilo da pozitivan ICT ukazuje na Rh senzibilizaciju, a porast titra na pogoršanje fetalne anemije uglavnom vrijedi za prvu imunizaciju. Kod trudnica koje su ranije imale teške oblike Rh senzibilizacije procjena fetalne anemije na osnovu titra i dinamike antitijela nije pouzdana. Treba misliti i na mogućnost da prethodno imunizirane trudnice s RhD negativnim fetusom u aktualnoj trudnoći mogu imati porast titra anti-D antitijela čak i iznad kritičnih vrijednosti. Nadalje, mogući su i rijetki primjeri lakših oblika fetalne anemije s enormno visokim vrijednostima ICT od nekoliko stotina pa i preko tisuću (11).

S druge strane, postoje suprotni primjeri teških oblika fetalne anemije uz granične vrijednosti ICT. Kliničar treba voditi računa o takvim mogućnostima jer je očigledno da antigeni potencijal RhD antigena i imunološki odgovor majke nije uniforman i do kraja razjašnjen (11).

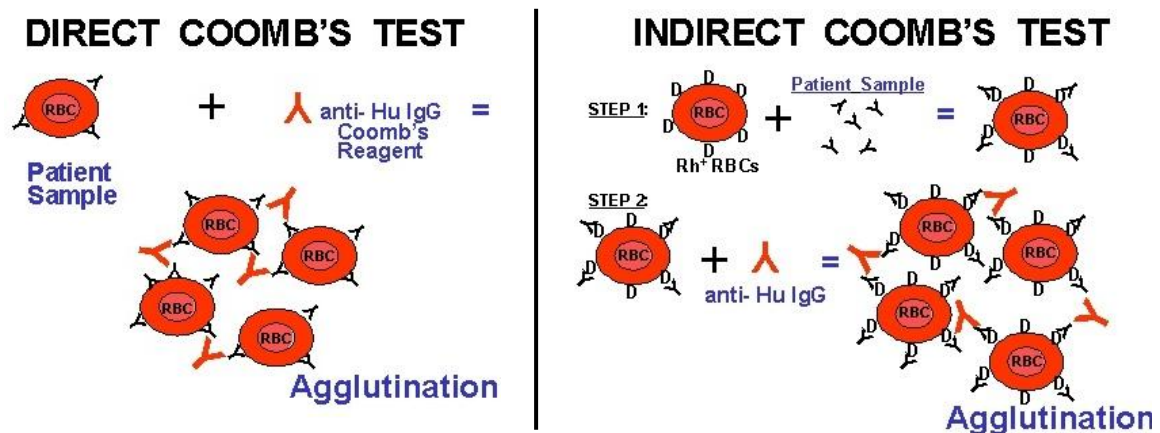
Razina cirkulirajućih protutijela od 15 IU/mL definira se kao ona kod koje je potrebno učiniti invazivne dijagnostičke postupke. Testovima aglutinacije moguće je odrediti prisutnost IgM i IgG protutijela. No, dijagnoza se najčešće postavlja antiglobulinskim ili Coombsovim testom. Coombsov test ili antiglobulinski test (AGT) odnosi se na dvije kliničke krvne pretrage upotrebljavane u imunohematologiji i imunologiji. Postoje dva podtipa – direktni i indirektni Coombsov test (2,9,12).



**Direktni Coombsov test (DCT)** koristi se za detekciju antigena na površini eritrocita in vivo. Direktan Coombsov test detektira IgG antitijela koja se mogu specifično vezati na površinu membrane eritrocita, te povezani sustav komplementa. Uzima se uzorak krvi, ispiru se eritrociti (otklanja se plazma pacijenta) i zatim se eritrociti inkubiraju s vrstom globulina nazvanom Coombsov reagens. Ako reakcija s Coombsovim reagensom stvori aglutinaciju eritrocita, direktan Coombsov test je pozitivan (12).

**Indirektni Coombsov test (ICT)** koristi se za prenatalno testiranje trudnica te pri testiranju krvi prije transfuzije. Također detektira antitijela protiv eritrocita koja su nevezana prisutna u serumu pacijenata. Dakle, u ovom slučaju se serum inkubira s eritrocitima i ako se dogodi aglutinacija, indirektni Coombsov test je pozitivan (12).

Danas je „zlatni standard“ u procjeni težine bolesti mjerenje maksimalne brzine protoka u središnjoj moždanoj arteriji ploda. Uvođenjem ove metode, amniocenteza kojom se određivala količina bilirubina u plodovoj vodi, izgubila je na značaju. Doplerska mjerenja potrebno je učiniti u periodu kada plod miruje jer pokreti ploda mogu dovesti do lažnih elevacija u mjerenju maksimalne brzine protoka. Mjerenja se mogu provoditi počevši od 18. tjedna trudnoće te se ponavljaju u razmacima od 1 – 2 tjedna. Budući da se maksimalna brzina protoka kroz središnju moždanu arteriju povećava napredovanjem trudnoće, dobivena se vrijednost uspoređuje sa standardima za gestacijsku dob. Nakon 35. tjedna povećava se stopa lažno pozitivnih nalaza (2).



**Slika 1-7.** Direktan i indirektni Coombsov (antiglobulinski) test



Ultrazvučne značajke koje se vide tijekom pregleda fetusa s HBFN-a su: povećanje količine plodove vode – polihidramniji, edem kože i oglavka, pleuralni i perikardijalni izljev, ascites, hepato-spleno i kardiomegalija te zadebljala posteljica. Najraniji znak je povećanje količine plodove vode stoga se redovito kontrolira tijekom pregleda, a poželjni razmak između dva pregleda je 14 dana. U tome periodu pažljivo se i ciljano traži postojanje fetalnog hidropsa koji ima nažalost loš prognostički značaj (9).

Na uznapredovalu fetalnu anemiju upućuje povećanje čitavog srca ili desne pretklijetke što ukazuje na prilagodbu fetalne cirkulacije na sve niže vrijednosti hemoglobina. Osim toga treba biti pažljiv prilikom procjene opsega trbuha i glave fetusa. Veći opseg trbuha u odnosu na glavu je znak uznapredovale bolesti, a povećanje opsega trbuha se veže uz veći uzdužni promjer jetre. Do povećanja uzdužnog promjera jetre dolazi prvenstveno zbog aktiviranja eritroblastotičnih žarišta (2).

U slučajevima izrazito teške fetalne anemije promjer umbilikalne vene je veći od 1 cm, a javlja se i prije pojave hidropičnih promjena na fetusu i ukazuje na potrebu transfuzijskog liječenja. Isto tako, kao znak koji se javlja prije hidropsa, možemo istaknuti splenomegaliju (2).

#### 1.4. Antenatalno testiranje

Svakoj trudnici pri prvom posjetu liječniku, uz ostale krvne testove koji se rutinski rade u trudnoći, određuje se krvna grupa, Rh faktor te je se testira na prisutnost različitih protutijela u cirkulaciji uz pomoć indirektnog Coombsovog testa. Testiranje se ponavlja tijekom trudnoće, kod Rh pozitivnih trudnica u 34. tjednu gestacije (3,9).

Kod Rh negativnih trudnica druga pretraga obavlja se u 28., a treća u 34. tjednu gestacije. Ukoliko ova pretraga ukazuje na prisutnost antieritrocitnih protutijela u titru višem od 1:8 i ovaj titar raste napredovanjem trudnoće, postoji sumnja na hemolitičku bolest fetusa (3).

Situacija se mijenja kad se testiranjem trudnice na početku trudnoće potvrdi senzibilizacija, odnosno pronađu pozitivna protutijela. Takvu trudnicu treba uputiti u tercijarni centar, gdje se može provesti adekvatno testiranje i pratiti daljnji tijek

trudnoće. Pratit će se titar protutijela te ovisno o njemu, pristupiti određenim invazivnim metodama kad su one indicirane (9).

#### 1.4.1. Postupak kod pozitivnog nalaza antigena u majčinoj cirkulaciji

Kad se u majčinoj krvi stvore IgG protutijela, počinje njihov prijelaz u fetalnu krv te se vezivanje za fetalne eritrocite, što dovodi do njihove aglutinacije, agregacije i konačno do hemolize (9).

Intrauterino plod ima svoje kompenzatorne mehanizme pa u početku reagira stvaranjem sve većeg broja eritrocita u koštanoj srži, ali i aktiviranjem ekstramedularnih žarišta u kojima su se oni stvarali u ranijoj gestacijskoj dobi. Budući da hemoliza napreduje brže od stvaranja novih eritrocita, dolazi do anemije i hipoksemije ploda. S vremenom ta stanja postaju sve teža, a brzina progresije bolesti ovisi o količini IgG i o vremenu kad su se pojavila u cirkulaciji (9).

|                     |   |
|---------------------|---|
| <b>I. skupina</b>   | Trudnice u kojih su prvi put u toj trudnoći utvrđena pozitivna protutijela  |
| <b>II. skupina</b>  | Trudnice s već ranije bolesnim djetetom, no anemija nije zahtijevala eksangvinotransfuziju poslije porođaja   |
| <b>III. skupina</b> | Trudnice čija su djeca već liječena eksangvinotransfuzijom  |
| <b>IV. skupina</b>  | Trudnice čija su djeca umrla u trudnoći, porođaju ili poslije rođenja zbog hemolitičke bolesti, sve trudnice koje su primile transfuziju Rh-pozitivne krvi zbog velike količine protutijela |

**Tablica 1-1.** Anamnestička podjela trudnica po težini bolesti  
*Kuvačić, I., Kurjak, A., Delmiš, J.: Porodništvo, Medicinska naklada, Zagreb, 2009.*

#### 1.4.1.1. Amniocenteza

Do nedavno, težina se bolesti procjenjivala određivanjem titra protutijela u serumu majke te razine bilirubina u plodovoj vodi. U trudnica s Rh-imunizacijom vrijednosti bilirubina u plodovoj vodi rastu zbog raspada sve većeg broja eritrocita (2). U slučajevima kad je titar protutijela bio veći od 1:32, postavljala se indikacija za amniocentezu. Dijagnostički princip se temelji na spoznaji da jačina fetalne anemije korelira s razinom bilirubina u plodovoj vodi koji nastaje iz hemoliziranih fetalnih eritrocita. Koncentracija bilirubina u plodovoj vodi određuje se spektrofotometrijskom metodom na valnoj duljini od 450 nm (11). Dobivena vrijednost uspoređuje se s koncentracijom bilirubina u normalnim trudnoćama, a izražava se kao OD 450 bilirubina. Vrijednosti se unose u Lileyev dijagram u kojem se uspoređuje koncentracija bilirubina s trajanjem trudnoće te se dobiveni rezultati grupiraju u jednu od tri skupine. Vrijednosti pokazuju razine bilirubina u plodovoj vodi nakon 28. tjedna trudnoće, za lake, srednje teške i teške slučajeve Rh-imunizacije i hemolitičke bolesti s vrlo oštrom granicom od tjedna do tjedna trudnoće (11). Napretkom perinatalne medicine pokazao se i osnovni nedostatak Lileyeva dijagrama, a to je bila njegova nemogućnost dijagnostike prije 27. tjedna. Stoga je Queenan modificirao Lileyev dijagram podijelivši ga na 4 zone (2):

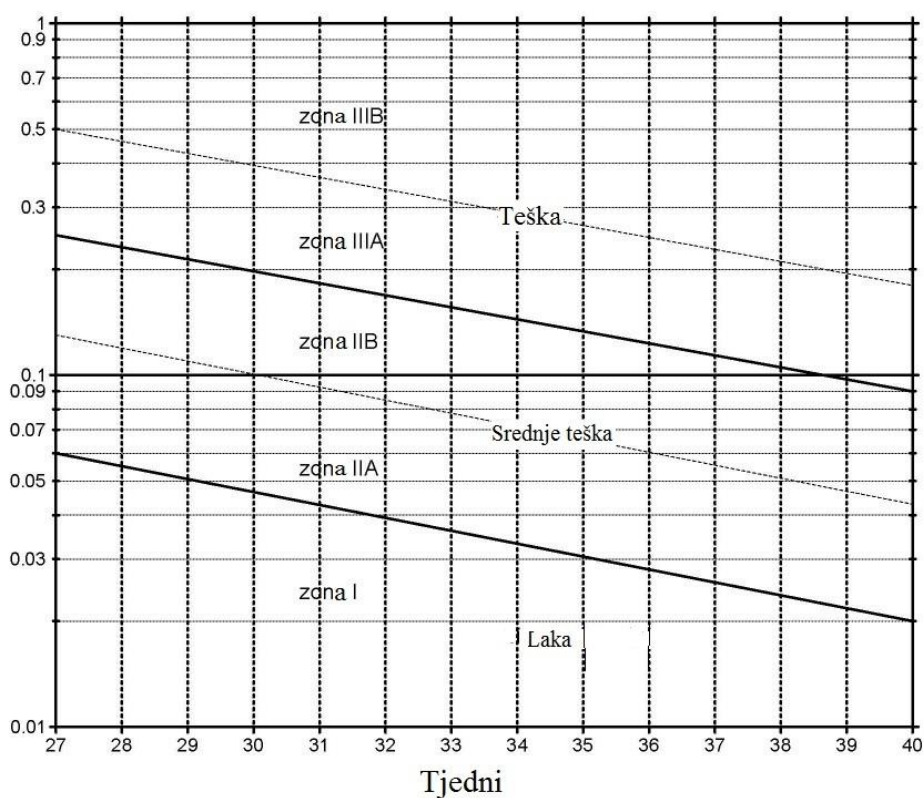
- 🔴 Rh negativni
- 🔴 Neodređeni
- 🔴 Rh pozitivni
- 🔴 Izloženi riziku od intrauterine smrti

Sve do prije desetak godina amniocenteza je bila glavna metoda kojom se procjenjivala težine fetalne anemije. Glavni nedostatak amniocenteze je invazivnost pa se danas u većini centara u svijetu za procjenu težine fetalne anemije koristi doplerska pretraga.

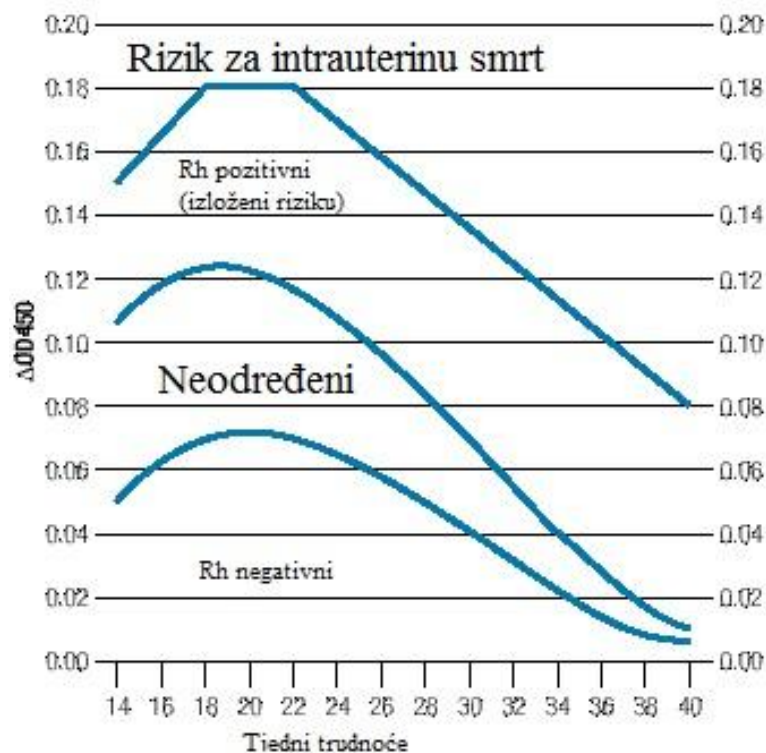
#### 1.4.1.2. Kordocenteza

Kordocenteza ili perkutana aspiracija krvi pupkovine - PUBS (Percutaneous Umbilical Blood Sampling) primjenjuje se za dobivanje krvi fetusa od 12. tjedana gestacijske dobi do termina porođaja. Izvodi se uz ultrazvučno navođenje kroz trbušnu stjenku trudnice (9).

Tijekom povijesti kordocenteza je bila indicirana u slučaju dvostrukog porasta titra protutijela ili razine bilirubina plodove vode u gornjem dijelu zone B i zone C po Lileyu te kod fetalnog hidropsa. Danas se kordocenteza isključivo koristi za intrauterinu transfuziju (11). Amniocenteza i kordocenteza nosile su sa sobom rizik od komplikacija kao što su infekcija, krvarenje, fetalna bradikardija, prijevremeno prsnuće ovoja i fetalnu smrt. U rizičnih trudnoća amniocenteza i kordocenteza bile su nedovoljne metode za dijagnostiku (13).



**Slika 1-8.** Lileyev dijagram



Slika 1-9. Queenanova krivulja

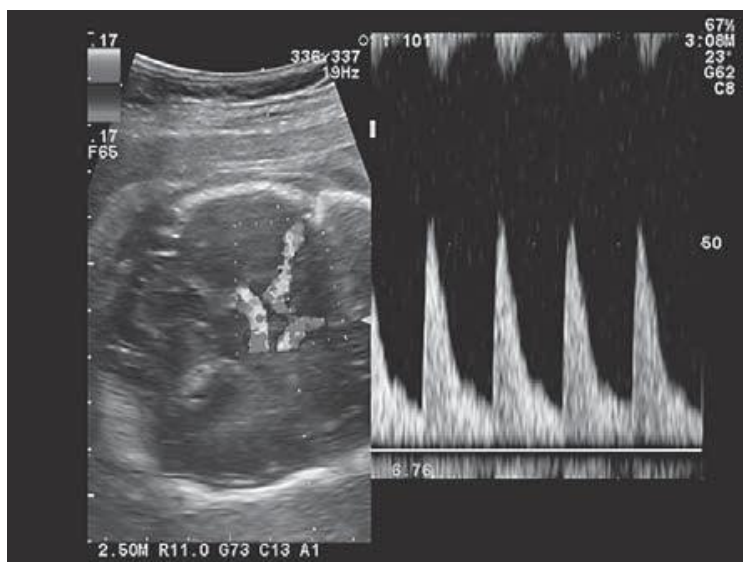
#### 1.4.1.3. Dopler metoda

U novije vrijeme odbacuju se invazivni testovi zbog neugodnosti postupka za trudnicu i mogućih posljedica, a počinje se primjenjivati mjerenje maksimalne brzine protoka u središnjoj moždanoj arteriji (PSV/MCA od eng. peak systolic velocity /middle cerebral artery) (9,11). Mjerenja brzine protoka u središnjoj moždanoj arteriji radi dijagnostike fetalne anemije pokazalo se učinkovitim i pri imunizaciji uzrokovanoj drugim protutijelima kao što je Kell, gdje su mjerenja bilirubina u plodovoj vodi bila neučinkovita jer do fetalne anemije ne dolazi zbog hemolize nego supresije hematopoeze (9).

Dijagnostički pristup se temelji na spoznaji da se kod fetalne anemije poveća brzina protoka krvi zbog njenog smanjenog viskoziteta, vazodilatacije moždanih krvnih žila i povećanja srčanog udarnog volumena. Vrijednosti PSV koje prelaze 1,5 MoM (eng. Multiples over median – MoM) za datu gestacijsku dob uz 100% osjetljivost i 12% lažno pozitivnih nalaza ukazuju na srednje tešku i tešku anemiju, tj. na anemiju

koja iziskuje liječenje. Autori jedne prospektivne multicentrične studije ističu da bi se doplerskom tehnikom moglo izbjeći 70% nepotrebnih invazivnih zahvata u dijagnostici fetalne anemije (11).

Dokazano je da se ovom metodom mogu nadzirati rizični fetusi i pouzdano indicirati intrauterinu transfuziju. Za mjerenje brzine protoka krvi odabrana je srednja moždana arterija budući da se lako prikazuje te zbog činjenice da su one najosjetljivije na hipoksiju. Od presudne je važnosti da tijekom pregleda fetus bude u potpunom mirovanju i apneji, budući da je za vrijeme pune fetalne aktivnosti PSV/MCA značajno viši (11).



**Slika 1-10.** Maksimalna brzina u sistoli kroz središnju moždanu arteriju  
*Mišković B., Laušin I.: Dijagnostika i liječenje Rh imunizacije. Gynaecol Perinatol. 2012;21(4):146–153.*

Mjerenjem se može započeti iza 18. tjedna, a vremenski interval između pojedinih mjerenja ovisi o rezultatima mjerenja. Nakon 35. tjedna mjerenja nisu pouzdana zbog lažno pozitivnih nalaza koje uzrokuju fetalni pokreti i pokreti fetalne respiracije te je cilj plodove sa srednje teškom i teškom fetalnom anemijom u toj gestacijskoj poroditi, a ne liječiti (2,11).

#### 1.4.1.4. Neonatalna dijagnostika

Neonatalna dijagnoza hemolitičke bolesti novorođenčeta zasniva se na postojanju nepodudarnost krvnih grupa majke i fetusa, na anamnestičkim podacima o mogućnosti senzibilizacije u prethodnim trudnoćama i na kliničkoj slici. Laboratorijski se dijagnoza u novorođenčeta potvrđuje postojanjem nekonjungirane hiperbilirubinemije, hemolitičke anemije s eritroblastemijom i retikulocitozom te na serološkom dokazu senzibilizacije majke i eritrocita djeteta. Indirektni Coombsov test koristi se za prenatalno testiranje trudnica te pri testiranju krvi prije transfuzije, a direktnim Coombsovim testom dokazujemo kod novorođenčeta IgG antitijela koja se mogu specifično vezati na površinu membrane eritrocita (10,12).

## 1.5. Liječenje

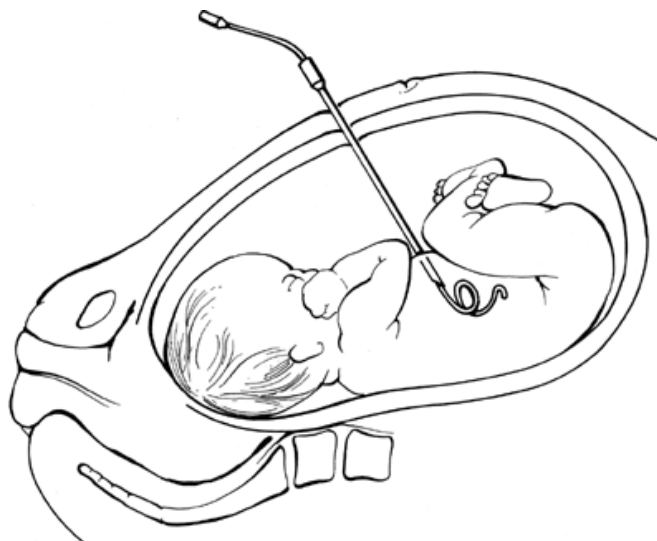
Povijesno u liječenju hemolitičke bolesti fetusa, primjenjivale su se razne metode liječenja poput plazmafereze, posebno pripremljenih Rh-pozitivnih eritrocita, te imunosupresivne terapije. Danas se terapija sastoji od intrauterinih transfuzija. Prvu takvu transfuziju proveo je Liley 1961. godine u obliku intraperitonealne transfuzije koju je danas gotovo u potpunosti zamijenila intrauterina intravaskularna transfuzija (IUIVT) (2,9). Danas se indikacija za intrauterinu transfuziju postavlja na temelju procijene fetalne anemije mjerenjem brzine protoka kroz središnju moždanu arteriju. Od invazivnih metoda uzima se uzorak fetalne krvi postupkom kordocenteze i prema nalazu hematokrita možemo odrediti kojim fetusima će se raditi intraperitonealna, a kome intravaskularna transfuzija. Hematokrit manji od 25% je indikacija intravaskularnu transfuziju (9).

### 1.5.1. Intraperitonealna transfuzija

Intraperitonealna transfuzija je metoda davanja krvi u peritonealnu šupljinu fetusa. Danas je većinom napuštena metoda. Postupak se provodi pod nadzorom ultrazvuka, a može se primjenjivati kad intravaskularna transfuzija nije izvediva radi položaja ploda ili gestacijske dobi. Kod intraperitonealnog pristupa, količina krvi koja će se injicirati u fetalnu cirkulaciju određivala se prema formuli:  $(\text{tjedni gestacije} - 20) \times 10$  (2).

Krv se nakon pripreme ozrači i u što kraćem vremenu treba započeti transfuziju. Mjesto uboda ovisi o sijelu posteljice i o položaju djeteta, idealno mjesto je između pupkovine i mokraćnog mjehura fetusa. Najprije se injicira fiziološka otopina, a zatim se daje krv brzinom 5 do 10 mL/min, kontrolirajući fetalne otkucaje srca. Najniža razina fetalnog hemoglobina ne bi smjela biti niža od 100g/L (9). Fetalni hemoglobin treba održavati na razini najmanje 100-110 g/L (9).





**Slika 1-11.** Intraperitonealna transfuzija

### 1.5.2. Intrauterina intravaskularna transfuzija (IUIVT)

Tehniku intravaskularne transfuzije koja predstavlja primjenu krvi postupkom kordocenteze prvi je uveo Rodeck 1981. godine. U aseptičkim uvjetima pod kontrolom ultrazvuka igla se uvodi u krvne žile pupkovine. Potreba za IUIVT određuje se mjerenjem brzine protoka kroz središnju moždanu arteriju ili invazivnom kordocentezom uzimanjem uzorak fetalne krvi za odrediti daljnji plan postupaka. Ako se nađe fetalna anemija slijedi intravaskularna transfuzija (9).

Krv za IUIVT transfuziju posebno se priprema. Krv koja se daje fetusu treba biti »O« RhD negativna s hematokritom 75–85%, svježa, ozračena i s nalazom negativnih markera na zarazne bolesti. Visoki hematokrit omogućuje željeni terapijski efekt s malim volumenom krvi (11).

Krv se zrači gama zračenjem, a treba bi biti svježa, sakupljena unutar 72 sata od transfuzije. Neki centri prije IUIVT rade križne probe s majčinom krvi kako bi se spriječila senzibilizacija novim antigenima (2).

Odabir mjesta punkcije treba isplanirati. Mjesto inicijalnog uboda ovisi o sijelu posteljice kao i o položaju djeteta. Idealno je ako se može izbjeći posteljica i punktirati insercija pupkovine uz nju. Kao alternativa ostaje punkcija slobodne ili intraabdominalnog odsječka pupkovine. Odabir igle ovisi o gestacijskoj dobi i konstituciji trudnice, a najčešće se koriste promjeri od 18 do 22 G. Prema procjeni liječnika fetus se može privremeno smanjiti pokretljivost davanjem miorelaksansa (11). Kod odabira mjesta za transfuziju između umbilikalne vene i arterije, premišljanje i dalje postoji. Bolje je provesti transfuziju u umbilikalnu arteriju jer u slučaju incidenta druga arterija je još uvijek prohodna što osigurava nesmetan nastavak trudnoće, tako će transfundirana krv najprije dospjeti u posteljicu gdje će se oksigenirati i reducirati kiselost. Ulazak u umbilikalnu arteriju je puno teži, a i incidenti s pupkovinom su češći tako da se i dalje velik broj liječnika odlučuje za transfuziju u umbilikalnu venu. Vena se bolje prikazuje, šira je, rjeđe se izazove spazam jer ima manje mišića, krvarenje je kraće zbog nižeg tlaka no treba biti na velikom oprezu jer samo 1 mL krvi izvan krvne žile može izazvati tamponadu i smrt fetusa (2).

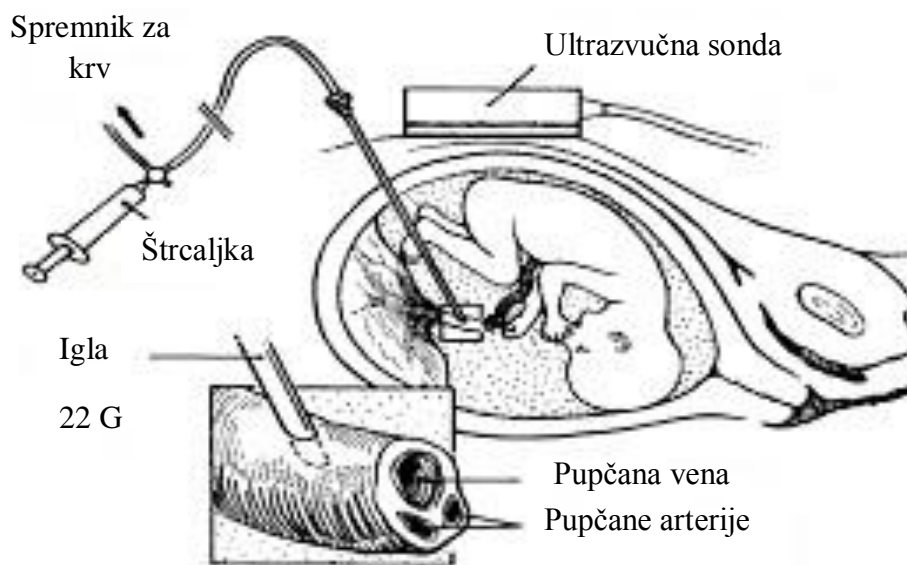
Prije transfuzije uzima se uzorak krvi za krvnu grupu, Rh faktor i Coombs-ov test te uzorak za određivanje fetalnog hemoglobina i fetalnog hematokrita. Te vrijednosti, zajedno s vrijednostima hemoglobina i hematokrita u krvi pripremljenoj za transfuziju odrediti će potreban volumen krvi koji se daje plodu (2). Fetus je prije transfuzije u hipovolemiji, no dobro podnosi primljeni volumen krvi zahvaljujući oslobađanju prostaglandina E koji izaziva dilataciju krvnih žila. Krv se injicira brzinom 5-10 ml/min uz kontrolu srčane akcije ploda. Odmah po završetku IUT treba izmjeriti maksimalnu brzinu protoka u središnjoj moždanoj arteriji jer se povećanjem hematokrita brzine protoka krvi odmah snižavaju (9,11).

Prije samog zahvata, bitno je trudnici detaljno pojasniti zahvat i sve potencijalne komplikacije te uz informirani pristanak treba imati na umu da postupak može završiti porođajem hitnim carskim rezom. Tijekom transfuzije u svakom trenutku potrebno je jasno prikazati položaj vrha igle u samoj krvnoj žili, a pravo mjesto dokazuje se turbulentnim protokom krvi koji se prikaže ultrazvukom. Cilj zahvata je postići hematokrit oko 45%. Zahvat se ponavlja kada se procijeni da je razgradnja fetalnog hemoglobina ponovno dovela do anemije što se može pratiti ponovljenim mjerenjima

maksimalne brzine protoka u središnjoj moždanoj arteriji. Sljedeća transfuzija provodi se u razmaku od nekoliko dana do 2-3 tjedna, ovisno o stanju fetusa.

Gestacijska dob poroda ploda s HBFN koji ima IUIVT ovisi od centra do centra i kreće se od 32 do 36 tjedana. U slučaju razvijenog hidropsa, ukoliko nismo u mogućnosti provesti IUIVT, može se učiniti intraperitonealna transfuzija. Tada je zahvat potrebno činiti češće s manjom količinom transfudirane krvi nakon prethodne evakuacije ascitesa (2,9).

Uspješnost intrauterine transfuzije, a time i liječenja težih oblika HBFN prvenstveno ovisi o iskustvu tima, sijelu posteljice i stanju fetusa te gestacijskoj dobi postavljene dijagnoze. Stopa preživljenja je u novije vrijeme dobra ukoliko ne postoji hidrops (2).



**Slika 1-12.** Intrauterina intravaskularna transfuzija

### 1.5.3. Liječenje novorođenčeta

Liječenje novorođenčeta iz trudnoće s Rh senzibilizacijom počinje već u rađaonici reanimacijom anemičnog i asfiktičnog novorođenčeta te mjerenjem koncentracije hemoglobina, bilirubina, hematokrita i određivanjem krvne grupe, a posebno Rh-statusa i direktnog Coombsova testa iz krvi pupkovine. Novorođenče Rh-negativne, senzibilizirane majke zahtijeva intenzivan nadzor u ustanovi gdje mu se može pružiti intenzivno liječenje (10).

Novorođenče s hemolitičkom bolešću ugroženo je u prvim satima anemijom, a brzo nakon toga i hiperbilirubinemijom. U slučaju teške anemije (Hb manji od 100 g/L) novorođenčeta, kao prva pomoć daje se mala transfuzija kompatibilnih, centrifugiranih eritrocita. Za trajno zbrinjavanje dva su glavna postupka kojima se pomaže takvom djetetu: fototerapija kojom se smanjuje koncentracija bilirubina te eksangvinotransfuzija kojom se zamjenjuje fetalna krv svježim eritrocitima (10).

#### 1.5.3.1. Fototerapija

Slučajno zapažanje dovelo je do otkrića da dnevna ili fluorescentna svjetlost kojoj budu izložena novorođenčad sa žuticom smanjuje koncentraciju nekonjungiranog bilirubina u serumu. Istraživanja su pokazala da modra svjetlost valne duljine između 425 i 475 nm pretvara nekonjungirani bilirubin u koži i kožnim kapilarama u nestabilne izomere bilirubina, tzv. fotobilirubine. Oni iz kože cirkulacijom dođu u jetrene stanice i odatle se za razliku od stabilnog bilirubina, nekonjungirani, neovisno o kapacitetu enzima glukuronil-transferaze izluče u žuč. Fototerapija je smanjila broj potrebnih eksangvinotransfuzija u nedonoščadi i donešene novorođenčadi s hemolitičkom bolešću i bez nje (10).

Fototerapija se izvodi tako da se dijete tijekom 12-24 sata, potpuno razodjenuto i pokrivenih očiju i spolovila obasjava fluorescentnim svjetlom odgovarajuće valne duljine. Za to vrijeme treba paziti da se ne pregrije, a treba mu povećati i unos tekućine zbog povećanog gubitka nevidljivom perspiracijom (10).

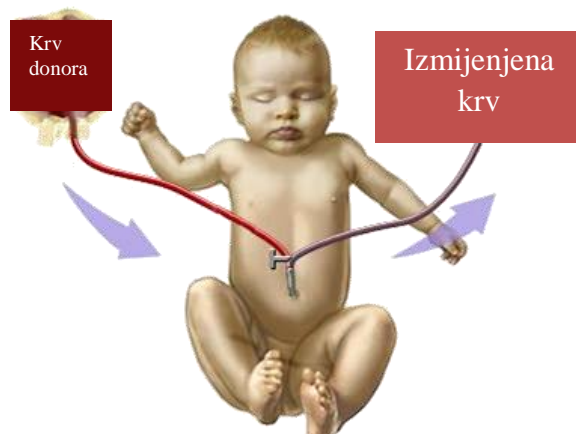
### 1.5.3.2. Eksangvinotransfuzija

Eksangvinotransfuzijom, tj. izmjenom krvi postiže se korekcija anemije, sniženje razine bilirubina i odstranjenje iz krvi djeteta protutijela protiv vlastitih eritrocita. Obično se tim postupkom kroz umbilikalnu venu novorođenčeta, putem plastičnog katetera i jednostavnog uređaja, u pojedinačnim koracima uzima po 5 ili 10 mL krvi i u zamjenu daje jednaka količina prikladnog pripravka krvi davaoca, npr. Rh-negativnih eritrocita u AB plazmi, tako da se tijekom približno jednog sata na taj način izmijeni dvostruki volumen djetetove krvi (oko 2 puta po 80 mL/kg težine). Tim se postupkom postigne zamjena oko 85% cirkulirajuće krvi novorođenčeta krvlju davaoca (10).

Indikacije za izmjenu krvi postavljaju se na temelju anamnestičkih podataka prijašnjih i sadašnje trudnoće (titar protutijela u krvi i koncentracija bilirubina u plodovoj vodi, kliničke slike djeteta i laboratorijskih nalaza). Uz odgovarajuće anamnestičke i kliničke podatke važni su i nalazi iz krvi pupkovine. Pozitivan direktni Coombsov test ili koncentracija hemoglobina manja od 120 do 140 g/L ili koncentracija bilirubina veća od 70  $\mu\text{mol/L}$ . Ako neposredno nakon rođenja takva indikacija još ne postoji, treba dijete pomno nadzirati i mjeriti koncentraciju bilirubina svakih 6 do 12 sati (10).



**Slika 1-13.** Fototerapija



**Slika 1-14.** Eksangvinotransfuzija

## 2. CILJ

Cilj ovog rada bio je prikazati etiologiju, patofiziologiju, kliničku sliku, dijagnostiku i liječenje Rh-imunizacije i hemolitičke bolesti fetusa i/ili novorođenčeta (HBFN).

### 3. RASPRAVA

U prvoj trudnoći plod obično nema hemolitičku bolest, dok u drugoj i svakoj sljedećoj zbog odgovora imunosnog sustava, antitijela iz cirkulacije majke, prodiru preko posteljice i vežu se za eritrocite ploda. Dolazi do hemolize eritrocita i posljedično anemije različitog stupnja. Ukoliko je probir antieritrocitnih antitijela pozitivan, utvrđuje se specifičnost, klinički značaj i potencijal antitijela da izazove HBFN.

Prevenciju imunizacije majke na RhD antigen fetusa davanjem anti-Rh D imunoglobulina poslije porođaja uveli su Finn i suradnici 1961. godine. To je najuspješnija metoda prevencije HBFN i njome je smanjena učestalost RhD imunizacije s oko 14% na 1-2,2% u RhD negativnih žena (7). Antenatalna imunoprofilaksa uvodi se na temelju saznanja o mogućim skrivenim krvarenjima u tijeku trudnoće koji mogu dovesti do senzibilizacije. Danas se smatra da se fetomaternalno krvarenje ne događa prije trećeg tromjesečja trudnoće. Stoga se svim trudnicama pri prvom pregledu, uz ostale krvne pretrage, određuju krvna grupa i Rh faktor te je se testira na prisutnost različitih protutijela uz pomoć indirektnog Coombsovog testa. Na tom se testiranju pokaže oko 1-2% pozitivnih nalaza od kojih sva pronađena protutijela nemaju utjecaj na hemolitičku bolest (9).

Svakoj trudnici pri prvom posjetu liječniku odredi se krvna grupa, Rh faktor te je se testira na prisutnost različitih protutijela u cirkulaciji uz pomoć indirektnog Coombsovog testa. Testiranje se ponavlja tijekom trudnoće, kod Rh pozitivnih trudnica u 34. tjednu gestacije (3,9). Kod Rh negativnih trudnica druga pretraga obavlja se u 28., a treća u 34. tjednu gestacije. Testiranje u 28. tjednu je kod nas rutinsko kako bi se otkrile trudnice u kojih se razvila imunizacija od testiranja prvog uzorka. Ponavljanje testiranja s navršених 36. tjedana trudnoće nema kvalitetne rezultate jer se tim testom otkrije neznatan broj trudnica koje su naknadno razvile imunizaciju, a troškovi provođenja takvih testova su veliki. Istraživanja su pokazala kako je 90% slučajeva teške HBFN posljedica imunizacije u tijeku prve trudnoće (14). Provođenjem antenatalne i postnatalne imunoprofilakse učestalost anti-D protutijela je smanjena na 0,1-0,5% (7).

U trenutku kad se testiranjem trudnice potvrdi senzibilizacija, ona se upućuje u tercijarni centar kako bi se osiguralo kvalitetno praćenje trudnoće i spriječila

komplikacije. Dosadašnje invazivne metode kao što je provođenje amniocenteze u svrhu određivanja količine bilirubina u plodovoj vodi i kordocenteze za uzimanje uzorka fetalne krvi, sve su manje u upotrebi jer ti postupci povećavaju rizik od fetomaternalnog krvarenja, a time i senzibilizacije. Važnost se pridaje neinvazivnim metodama kao što je dopler metoda mjerenja maksimalnog protoka krvi kroz središnju moždanu arteriju zbog veće specifičnosti, osjetljivosti i točnosti od amniocenteze dajući joj prednost u praćenju rizičnih trudnoća. Ta metoda postala je „zlatni standard“ u dijagnostici Rh imunizacije zbog saznanja da se kod fetalne anemije i posljedično hipoksemije na koju je osobito osjetljivo moždano tkivo događa centralizacija krvotoka te se protok kroz moždane krvne žile ubrzava (2).

Cilj praćenja je predvidjeti potrebu fetusa za intrauterinom intravaskularnom transfuzijom (IUIVT) prije nego postane hidropičan. U Hrvatskoj je broj zahtjeva za pripravu koncentrata eritrocita za IUIVT izuzetno malen. Moguće dugoročne nuspojave prenatalnog transfuzijskog liječenja zahtijevaju pomno praćenje djeteta i mjesecima nakon rođenja. Pokazalo se da djeca liječena višestrukim IUIVT imaju znatno češće potrebu za transfuzijama u prvih 6 mjeseci života od one djece koja nisu liječena s IUIVT, što ukazuje na hipoaktivnost koštane srži (7).

Ukoliko je roditelj Rh negativna, odmah po porodu djeteta, uzima se krv iz pupkovine i određuje krvna grupa i Rh faktor djeteta. Ukoliko je dijete Rh pozitivno i direktni Coombsov test, roditelj se u roku od 72 sata mora dati injekcija 300 µg anti-D-imunoglobulina (RhoGAM) kao zaštita od moguće senzibilizacije majke i stvaranja protutijela na Rh pozitivne eritrocite. Anti-D-imunoglobulin daje se i kod svakog sljedećeg porođaja Rh pozitivnog djeteta. Ako je dijete Rh-negativno, nije potreban nikakav postupak. RhoGAM se daje i nakon spontanog pobačaja, ektopične trudnoće, induciranog pobačaja, biopsije korionskih resica, amniocenteze, krvarenja iz maternice ili ozljede tijekom trudnoće. Primjenom RhoGAM-a u takvim se slučajevima sprječavaju ozbiljne komplikacije u sljedećim trudnoćama. U slučajevima kad majka nije primila profilaksu nakon događaja koji je mogao dovesti do senzibilizacije, može ju primiti i do 28 dana od tog incidenta (15).

Stopa senzibilizacije nakon svakog poroda ili pobačaja raste na ukupno 15 do 20%. Nasuprot tome je postotak senzibilizacije žena koje su primile punu



imunoprofilaksu samo 1%. U Republici Hrvatskoj imunoprofilaksa se provodi dosljedno i potpuno te je stopa pojave senzibilizacije znatno smanjena (8).

## 4. ZAKLJUČAK

Različiti tijek i ishod Rh-imunizacije ukazuje na potrebu multidisciplinarnog pristupa toj problematici. Jedino timskim radom perinatologa, transfuziologa i neonatologa može se doći do najboljih odluka o prevenciji Rh-senzibilizacije ili o skrbi fetusa i novorođenčeta s rizikom od HBFN (7).

Bitno je antenatalno testiranje svih trudnica kod prvog pregleda, te ponovljeno testiranje kod svih Rh negativnih trudnica kako bi se na vrijeme otkrila pojava Rh senzibilizacije i poduzele potrebne mjere.

Najvažnija je prevencija Rh-imunizacije koja se u Hrvatskoj provodi prema određenim smjernicama: nakon amniocenteze, nakon pobačaja i nakon poroda RhD negativnog djeteta.

Program imunoprofilakse propisan zakonom doveo je do značajnog smanjenja senzibilizacije RhD negativnih žena, ali to ne sprječava pojavu imunizacije na ostale antigene Rh sistema za koje ne postoji imunoprofilaksa. Praćenje trudnoće prema utvrđenim smjernicama antenatalnog testiranja vodi k unapređenju zdravstvene zaštite trudnica.

## 5. SAŽETAK

Rh senzibilizacija je bolest trudnoće koja se javlja u Rh negativnih trudnica koje nose Rh pozitivan fetus, a karakterizirana je postojanjem protutijela protiv eritrocita fetusa.

Standardan nadzor Rh negativnih trudnica se temelji na određivanju Rh faktora oca djeteta, te traganjem za protutijelima protiv Rh pozitivnih eritrocita fetusa u krvi majke. Postojanje protutijela upućuje na mogućnost razvoja hemolitičke bolesti fetusa i novorođenčeta. Suvremeni nadzor stupnja fetalne ugroze te anemije je mjerenje vršnih protoka u središnjoj moždanoj arteriji.

Optimalan način liječenja je intrauterina intravaskularna transfuzija koja se tijekom trudnoće može ponavljati.

Prevenција Rh senzibilizacije se provodi davanjem imunoglobulina svim Rh negativnim trudnicama nakon spontanog ili izazvanog pobačaja, ektopične trudnoće te invazivnih i manipulativnih zahvata u trudnoći. Nakon porođaja pasivna imunoprofilaksa se daje Rh negativnim trudnicama kod kojih je Coombsov test negativan.

*Ključne riječi:* Rh senzibilizacija, hemolitička bolesti fetusa, intrauterina intravaskularna transfuzija, prevencija, pasivna imunoprofilaksa

## 6. SUMMARY

Rh sensibilization is disease of pregnancy which occurs to Rh negative pregnant women with Rh positive fetus which is characterized by existing of antibodies against erythrocytes of fetus.

Standard supervision of Rh negative pregnant women is based on determining Rh factor of father and also includes searching for antibodies of Rh positive erythrocytes of fetus in mother's blood.

Existing of antibodies points out a possibility of developing hemolytic disease of fetus and newborn child. Contemporary supervision of the level of fetal endangerment and anemia is based on measurement of peak flow in the central cerebral artery.

Optimal way of treating Rh sensibilization is intrauterine intravascular transfusion which can be repeated during pregnancy.

The prevention of Rh sensibilization is carried out by giving immunoglobulin to all Rh negative pregnant women after spontaneous or induced abortion, ectopic pregnancy, invasive and manipulative intervention in pregnancy. After birth, passive immunoprophylaxis is given to Rh negative pregnant women, which have negative Coombs test.

*Key words:* Rh sensitization, hemolytic disease of the fetus, intrauterine intravascular transfusion, prevention, passive immunoprophylaxis

## 7. LITERATURA

1. Harni, V.: Komplikacije u trudnoći, 2./2013. URL:  
<http://www.poliklinika-harni.hr/Komplikacije-u-trudnoci.aspx>
2. Matijević, R., Knežević, M.: Novije spoznaje u dijagnostici, liječenju i prevenciji Rh imunizacije. *Gynaecol Perinatol* 2009; 18(2):66-71.
3. Rh inkompatibilitet. URL:  
[http://www.kolevka.org/zenski\\_sterilitet/RH\\_inkompatibilitet.htm](http://www.kolevka.org/zenski_sterilitet/RH_inkompatibilitet.htm)
4. Istarske ljekarne: Rh- faktor. 2011. URL:  
<http://istarske-ljekarne.hr/pdf/Rh.pdf>
5. Harni, V.: Rh inkompatibilnost, 2./2013. URL:  
<http://www.poliklinika-harni.hr/Rh-inkompatibilnost.aspx>
6. Jovanović-Srzentić, S., Đokić, M., Tijanić, N., Đorđević, R., Rizvan, N., Plećaš, D., Filimonović, D.: Antibodies detected in samples from 21,730 pregnant women. *Immunohematology*. 2003;19(3):89-92.
7. Starčević, M., Mataija, M., Sović, D., Dodig, J., Matijević, R., Kukuruzović, M.: Važnost antenatalne imunoprofilakse u prevenciji hemolitičke bolesti fetusa i novorođenčeta. *Acta Med Croatica*. 2011;65:49-54.
8. The Use of Anti-D Immunoglobulin for Rhesus D Prophylaxis, 2011. Green-top Guideline No.22
9. Kuvačić, I., Kurjak, A., Delmiš, J. *Porodništvo*, Medicinska naklada, Zagreb. 2009;45:301-309.
10. Mardešić, D.: *Pedijatrija*, Školska knjiga, Zagreb; 2000.

11. Mišković B., Laušin I.: Dijagnostika i liječenje Rh imunizacije. *Gynaecol Perinatol.* 2012;21(4):146–153.
12. Coombsov test. PerpetuumLab. 2012. URL:  
[http://perpetuum-lab.com.hr/medicinski\\_eponimi/\\_/c-d/coombsov-test-r107](http://perpetuum-lab.com.hr/medicinski_eponimi/_/c-d/coombsov-test-r107)
13. Detti, L., Mari, G.: Noninvasive diagnosis of fetal anemia. *Clinical Obstet Gynecol.* 2003;46:923–930.
14. Dajak, S., Roje, D., Hundrić Hašpel, Ž., Erceg Maglić, P.: The importance of antenatal prevention of RhD immunisation in the first pregnancy. *Blood Transfus* 2014;12:410-5.
15. Eisenberg, A., Murkoff, H. E., Hathaway, S. E.: Što očekivati u trudnoći; Rh nepodudarnost. 9./2012.

## 8. ŽIVOTOPIS

### OSOBNİ PODACI

Ime i prezime: Jelena Drpić-Šušula  
Datum i mjesto rođenja: 29.07.1984., Split  
Adresa: Plitvička 1 B , 21000 Split  
Mobitel: 098 262 385  
E-mail: [jelenadrpi@yahoo.com](mailto:jelenadrpi@yahoo.com)

### RADNO ISKUSTVO

2010. – danas Klinika za ženske bolesti i porode, KBC Split  
2009. Kućna njega Lovret

### OBRAZOVANJE

2011. – 2014. Sveučilište u Splitu, Odjel zdravstvenih studija, smjer: Primaljstvo  
2004. – 2005. Pripravnički staž, KB Split  
1999. – 2003. Zdravstvena škola, Split,  
smjer: medicinska sestra – primalja

### VJEŠTINE

Engleski jezik – aktivno u govoru, pasivno u pismu

Rad na računalu – osnovno, poznaje rad na MS Office paketu